



TITLE:

# ラット海馬の高次情報表現とそのダイナミクス(Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

中園, 智晶

---

CITATION:

中園, 智晶. ラット海馬の高次情報表現とそのダイナミクス. 京都大学, 2016, 博士(文学)

ISSUE DATE:

2016-07-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13037>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2020-10-01に公開

京都大学	博士（文学）	氏名	中園 智晶
論文題目	ラット海馬の高次情報表現とそのダイナミクス		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>物質である我々の身体がどのようにして心を生み出しているのかという問題は、古来より「心身問題」として論じられてきた。しかしながら今日の神経科学の発達により、心を生み出している脳の仕組みが部分的にはあるが明らかにされつつある。本論文ではこのような心を生み出す脳の働きについて、（１）目の前に存在しない事柄についても心（脳）は表現できること、（２）次々変化する外界の状況についても心（脳）は柔軟に適応できること、という２点に注目し、その脳内メカニズムについて神経科学的実験により調べた。まず（１）については、外界からの感覚入力に必ずしも依存しない「時間情報」の脳内表現という問題について検討した。また（２）については、脳内の情報が適応的に書き換わっていく「学習」を取り上げ、特に「ルール」という抽象的な情報を学習により表現する脳活動について検討した。また、これらの情報の脳内表現について考察する上で、本研究では海馬（hippocampus）の神経活動に特に注目した。海馬は記憶や学習を司る脳部位とされており、時間情報の処理においても重要な脳部位であることが既に報告されているからである。</p> <p>まず第１章においては、海馬における情報表現とそのダイナミクスに関する先行研究をレビューした。特に海馬での情報表現の可塑性と、そのような可塑性を担うと考えられる脳領野間の相互作用について論じた。そして海馬と密接に接続する領野として前頭前皮質（prefrontal cortex）を取り上げ、海馬との間における情報伝達の神経メカニズムと、その情報伝達が海馬の情報表現の可塑性に寄与している可能性について考察した。</p> <p>第２章では、海馬が時間という抽象的な情報を表現する可能性について検討した。時間という抽象的な情報が脳内で表現されるメカニズムについては、現在の神経科学においても十分には解明されていない。しかし最近、齧歯類の海馬にある多数の神経細胞（ニューロン）が、それぞれ特定の時間的タイミングに選択性を持ち活動し、それらを集めることで時間的な系列を再現できるという事実が報告されている。これらのニューロンは、特定の場所を選択性を持つ「場所細胞」になぞらえて「時間細胞」と命名され、海馬が時間という抽象的な情報を表現し処理する能力を持つことを示唆している。しかしながら、これまでの時間細胞の研究では短期記憶の保持期間における活動を見ていたため、その活動は時間情報そのものよりも、記憶保持を反映しているに過ぎないのではないかという批判もあった。</p> <p>そこで本研究では、海馬の時間依存的な活動が記憶保持に関係しているのか、それ</p>			

とも時間それ自体を表現しているのかについて、実験的に検討した。そのため、記憶保持を要求しない時間弁別課題を考案し、その課題を実行しているラットの海馬より神経活動を記録した。課題中のニューロンの発火パターンおよび局所電場電位（Local Field Potential, LFP）を解析したところ、記録されたニューロンの約30%が時間細胞的な活動パターンを示すという結果が得られた。さらにLFPにおいては、齧歯類の海馬で顕著に見られるシータ波（8Hz前後）と呼ばれる周期的なリズムと、より低い周波数帯（4Hz前後）のリズムが、時間知覚中にのみ一過性に増強することがわかった。しかしながら、それらのニューロンの発火タイミングとシータ波の位相の間には、有意な関係性はほとんど見られなかった。これらの結果は、ラットの海馬が秒単位の時間知覚に関与している可能性を示しており、さらにそのような時間知覚には、ニューロンの時間細胞的な活動とLFPのシータ波増強という2つの異なる神経活動が関与している可能性を示唆している。

第3章においては、ルールという高次の抽象的情報が学習によって変化する過程を調べることで、海馬の可塑的な情報表現を担う神経メカニズムについてさらに検討した。海馬の情報表現に関するこれまでの研究においても、その可塑性がよく取り上げられてきた。そして、海馬は柔軟にその情報表現を変化させることにより、刻一刻と変化する外界に適応するための記憶を作り出すこと、すなわち学習を可能にしていると考えられてきた。しかしながら、そのような学習を可能にする可塑性の実態は不明であり、特に高次の事象の学習を可能にする海馬の神経活動のダイナミクスについては、ほとんどわかっていない。なぜなら、学習により脳の中で記憶情報が変化してゆく過程を、多数のニューロン活動の振る舞いとして検出し解析し続けることが技術的に困難だったからである。

そこで本研究では、ニューロン集団の総体的活動を反映しているLFPを長期間記録し解析することにより、そのような学習と可塑性を担う神経メカニズムを明らかにできるのではないかと考えた。そして、異なる周波数帯のLFP同士の関係性を示す「周波数帯間カップリング」という現象に着目し解析した。この現象は、学習や注意など様々な高次機能と関連していること、および海馬と他の脳領域との相互作用を反映していることが、これまで多数報告されているからである。実験では、同時提示された光と音のうち、どちらか片方のみが正解を示す手がかり刺激となり、それが途中で替わるというルールスイッチング課題を考案しラットに訓練した。そしてラットがどちらの刺激が手がかりであるかを試行錯誤により学習してゆく過程をとおして、海馬からLFPを記録し解析した。その結果、学習の過程におけるシータ波と、より高周波のリズムであるガンマ波（30-90Hz）とのカップリングが見られ、さらにそのパターンが、ガンマ波におけるより低周波成分であるローガンマ（30-60Hz）と、より高周波成分であるハイガンマ（60-90Hz）でそれぞれ異なっていた。ローガンマは学習初期においてカップリング強度の一過性の減少を示すのに対して、ハイガンマは学習後期

において持続的なカップリング強度の増加を示した。これらの結果は、海馬内にあるCA3という領域からの入力を反映するローガンマと、海馬外にある嗅内皮質からの入力を反映するハイガンマが、学習の異なる過程においてそれぞれ相互作用し働いていた可能性を示唆している。

先行研究においては、海馬内のCA3からCA1への情報の流れは記憶の想起に関わり、嗅内皮質を経由する海馬外からの情報の流れは、各種の感覚刺激や前頭前皮質が担う実行機能についての情報を反映するとされている。それらの知見を踏まえると、本研究の結果で見られたローガンマのカップリングの変化は、ルールスイッチング、つまり学習すべきルールの変更によって、古いルールの想起が弱まることを反映しており、一方ハイガンマのカップリングの変化は、その後の学習過程において外部からの感覚情報や課題実行のための情報をより活用するようになることを反映していると考えられる。このように本研究は、海馬にあるニューロンの集団、すなわちかつて心理学的考察から仮定されたセルアセンブリと呼べるような機能的なニューロン集団が、課題遂行に必要な情報入力を柔軟に切り替えることにより、有用な抽象的情報を表現することで、変化する状況に適応するための学習が成立していくことを示唆している。

第4章においては、第2章と第3章における研究結果に基づき、海馬の情報表現について総合的に考察した。第2章と第3章の研究は、時間やルールという高次で抽象的な情報が海馬において表現され処理されていること、およびそのような情報表現が海馬内と海馬外それぞれにおける情報の流れに応じて柔軟に変化していることを示唆するものであった。第4章では、そのような海馬の情報表現の方式が、心の柔軟な変化、すなわちダイナミクスを生み出している脳内メカニズムについて論じ、さらに心の神経基盤の解明に向けた今後の研究方略について展望した。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、高次な情報を表現する脳内メカニズムについて、特に海馬とその可塑性に的を絞り、実験心理学と電気生理学を駆使することで解明しようとした意欲的研究である。

第1章では、海馬と情報表現に関する先行研究を精査し、明らかにすべき問題を抽出している。そして、多様な情報表現に不可欠な海馬内神経回路の可塑性と、そのような可塑性を担う他の脳領域との相互作用の重要性を指摘している。さらに、海馬と密接に作用し合う領域として前頭前皮質を取り上げ、情報伝達の神経メカニズムと、その情報伝達が海馬の情報表現の可塑性に寄与している可能性について論じている。

膨大な先行研究から、解明すべき問題と具体的な仮説を導いた論考は見事である。

第2章では、海馬が時間という特異な情報を表現する可能性について検討した。時間情報が脳内で表現されるメカニズムは、現在の神経科学においてもほとんど解明されていない。しかし最近、齧歯類の海馬にある多数の神経細胞（ニューロン）が、それぞれ特定の経過時間に選択性を持ち活動し、それらを集めることで実時間の経過を再現できるという事実が報告されている。これらのニューロンは「時間細胞」と命名されたが、その活動については、時間情報そのものよりも記憶保持を反映しているのではないかという批判もあった。そこで論者は、海馬の神経活動が記憶保持に関係しているのか、それとも時間それ自体を表現しているのかについて実験的に検討した。そして記憶保持を必要としない時間弁別課題を考案し、その課題を実行しているラットの海馬からニューロンの活動と局所電場電位（Local Field Potential, LFP）を同時に記録し解析した。その結果、記録されたニューロンの約30%が時間細胞的な活動を示すことがわかった。さらにLFPにおいては、8Hz前後のシータ波と呼ばれる周期的なリズムと、より低い4Hz前後の周波数帯を持つリズムが、時間を知覚している時のみ一過性に増強することもわかった。しかし、それらシータ波の位相とニューロン活動の間には、有意な関係性は見られなかった。これらの結果は、海馬が秒単位の時間の表現に関与していることを示しており、さらにそのような情報表現に、ニューロンの時間細胞的な活動と、LFPのシータ波の増強という2つの異なる神経活動が関与していることを示唆している。海馬と時間情報の関係を詳細に示したこの研究成果は内外の研究者から高く評価されており、すでに神経科学の国際誌に掲載されている。

第3章においては、ルールという高次で抽象的な情報を学習する過程を調べることで、海馬の可塑的な情報表現を担う神経メカニズムについて検討している。海馬と記憶や学習との関係は、これまで多数の論文で報告されてきたが、学習を可能にする海馬内神経回路の可塑性の実態は不明であった。特に高次な情報の学習を可能にする海馬の神経活動についてはほとんどわかっていない。そこで論者は、多数のニューロンの総体的活動を反映しているLFPを、高次な情報を学習する全期間をとおして記録することにより、海馬の可塑性を担う神経活動の変化を検出できるのではないかと考え

た。また、異なる周波数帯域を持つLFP同士の関係を示す「周波数帯域間カップリング」という現象に着目し解析することで、海馬と他の脳領域との相互作用も明らかにできると考えた。これらの記録法とデータ解析法の組み合わせは、先行研究にはない論者ならではの独自のものであり、今後の神経科学にとっても有用で意義のある方法と言える。学習課題としては、同時提示された光と音のうち、どちらか片方のみが正解を示す手がかり刺激となり、それが途中で替わるというルールスイッチング課題を考案し用いた。実験の結果、ラットがルールを学習する過程において、LFPのシータ波と、より高周波のリズムであるガンマ波（30～90Hz）の間にカップリングが見られた。またその出現パターンが、より低周波のガンマ波であるローガンマ（30～60Hz）と、より高周波のハイガンマ（60～90Hz）で異なっていることもわかった。これらの結果は、海馬内と海馬外それぞれの領域からの入力、ルール学習の異なる過程において相互作用し働いていたことを示している。このことから論者は、海馬が学習に必要な情報入力を柔軟に切り替えることにより、高次な情報が的確に表現されると主張している。このような「情報入力の切り替え」というメカニズムは、これまでの研究ではほとんど報告されておらず、国際会議で発表した際にも大いに注目を集めた。

第4章において論者は、第2章と第3章における研究結果に基づき、海馬の情報表現とその可塑性について総合的に考察している。それら一連の研究は、時間やルールという高次で抽象的な情報が海馬において表現され処理されていること、およびそのような情報表現が、海馬内と海馬外それぞれにおける情報の流れに応じて柔軟に変化していることを示唆していた。本章では、そのような海馬の情報表現と可塑性が、心の柔軟な変化を生み出す脳内メカニズムの一端を担っている可能性を指摘しており、さらに心の神経基盤の解明に向けた今後の研究方略について展望している。

このような一連の実験研究と考察からなる本論文が、高次な情報表現を実現する脳内メカニズムの解明を大きく前進させたことは間違いない。一方、同じく情報表現に関わるとされている海馬以外の脳部位、特に前頭前皮質をはじめとする皮質連合野については直接調べていない。また、高次で抽象的な情報として時間とルールを取り上げているが、もちろんそれらのみが高次情報の代表ではなく、例えば「概念」や「価値」などの情報表現のメカニズムはいまだ全く不明である。しかし論者がそれらの問題についても今後精力的に研究を進め解明していくであろうことは十分期待できる。

以上、審査したところにより、本論文は博士（文学）の学位論文として価値あるものと認められる。2016年3月15日、調査委員4名が論文内容とそれに関連した事柄について口頭試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。